

Тина Бордий

к. мед. н., доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Крапивница часто встречается в повседневной практике врачей любых специальностей. Для эффективного контроля ее симптомов требуется четкая диагностика, выяснение причин и обучение больного и/или его семьи. В большинстве случаев успешно лечить пациентов с крапивницей могут врачи первичного звена. В 2017 году были обновлены рекомендации по диагностике и лечению крапивницы ведущих мировых специалистов в области иммунологии и аллергологии, а в 2018 году этот документ, который одобрили 42 профессиональных сообщества, был опубликован в *Allergy* [1]. Основные положения этого соглашения представлены в настоящей статье

Определение

Согласно указанному соглашению EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (EAACI – European Academy of Allergology and Clinical Immunology; GA2LEN – Global Allergy and Asthma European Network; EDF – European Dermatology Forum; WAO – World Allergy Organization), крапивница представляет собой группу заболеваний, характеризующихся развитием волдырей (уртикарий) и/или ангионевротического отека (АНО).

1. Типичными особенностями высыпаний (волдырей) у пациентов с крапивницей являются:
- 1) центральная припухлость переменного размера, почти неизменно окруженная реактивной эритемой;
 - 2) зуд или иногда жжение;
 - 3) скоротечный характер, при котором кожа возвращается к нормальному состоянию в течение от 30 минут до 24 часов.

1. АНО у пациентов с крапивницей характеризуется:
- 1) внезапным, выраженным, эритематозным или цвета кожи отеком нижней дермы и подкожного или подслизистого слоя;
 - 2) иногда болью, а не зудом;
 - 3) более медленным, чем у волдырей, разрешением (может занять до 72 часов).

Крапивницу классифицируют по течению (продолжительности) и характеру провоцирующих факторов. По продолжительности крапивница может быть острой (6 недель или менее) и хронической (более 6 недель).

В свою очередь, хроническая крапивница по наличию или отсутствию опознаваемого провоцирующего фактора подразделяется на индуцированную и спонтанную.

К хронической индуцированной крапивнице (ХИК) относят:

- симптоматический дермографизм (дермографическую крапивницу);
- холодовую крапивницу (контактную холодовую крапивницу);
- отсроченную крапивницу от давления (крапивницу от давления);
- солнечную крапивницу;
- тепловую крапивницу (контактную тепловую крапивницу);
- вибрационный АНО;
- холинергическую крапивницу;
- контактную крапивницу;
- аквагенную крапивницу.

Хронической спонтанной крапивницей (ХСК) называют случаи спонтанного появления уртикарий и/или АНО в течение 6 недель и более из-за известных (например, наличия аутоантител, активирующих тучные клетки) или неизвестных причин.

Спектр клинических проявлений разных подтипов крапивницы очень широк. Кроме того, два или более разных подтипа крапивницы могут сосуществовать у любого пациента.

Крапивницу следует отличать от заболеваний и синдромов, которые могут проявляться уртикариями и/или АНО, но в настоящее время связанных с крапивницей лишь исторически. К ним относятся:

- макулопапулезный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница);
- уртикарный васкулит;
- опосредованный брадикинином АНО (например, НАНО);
- анафилаксия, вызванная физической нагрузкой;
- криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), характеризующиеся крапивницей, повторными приступами лихорадки, артралгиями или артритами, воспалением глаз, усталостью, головными болями, такие как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маккл–Уэллса (MWS) или неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID);
- синдром Шнитцлера (рецидивирующая уртикарная сыпь и моноклональная гаммапатия, повторные приступы лихорадки, боли в костях и мышцах, артралгия или артрит, лимфаденопатия);
- синдром Глейха (эпизодический АНО с эозинофилией);
- синдром Уэлла (гранулематозный дерматит с эозинофилией/эозинофильным целлюлитом);
- буллезный пемфигоид (пребуллезная стадия).

Эпидемиология

Крапивницей страдает 15–25% населения. Частота острой крапивницы выше у людей с атопией [2], и это заболевание чаще встречается у детей и молодых людей [3].

Приблизительно у 50% пациентов наблюдаются как крапивница, так и ангионевротический отек, возникающие одновременно или по отдельности. У 40% есть только крапивница, а у 10% – только АНО [4].

Патофизиология

Крапивница – это заболевание, связанное с тучными клетками. Гистамин и другие медиаторы, такие как фактор активации тромбоцитов и цитокины, высвобождаемые из активированных тучных клеток кожи, приводят к активации сенсорных нервных окончаний, вазодилатации и экстравазации плазмы, а также привлечению клеток к месту уртикарных поражений. Сигналы активации тучных клеток при крапивнице плохо определены и могут быть гетерогенными и разнообразными.

Гистологически уртикарии характеризуются отеком верхней и средней дермы, с расширением и повышенной проницаемостью посткапиллярных венул, а также лимфатических сосудов верхней дермы, что приводит к пропотеванию сыворотки в ткани.

При АНО подобные изменения происходят главным образом в нижней дерме и подкожном слое. В коже, пораженной уртикариями, практически всегда отмечается повышенное содержание молекул адгезии эндотелиальных клеток, нейропептидов и факторов роста, а также наличие смешанного воспалительного периваскулярного инфильтрата переменной интенсивности, состоящего из нейтрофилов +/- эозинофилы, базофилы, макрофаги и Т-клетки, но без некроза сосудов, который характерен для уртикарного васкулита [5–8]. В отсутствие высыпаний у пациентов с ХСК отмечается повышенное содержание молекул адгезии, эозинофильная инфильтрация и нарушение экспрессии цитокинов [9]. Некоторые авторы также сообщали о небольшом увеличении числа тучных клеток. Эти данные подчеркивают сложную природу патогенеза крапивницы, которая имеет много особенностей в дополнение к высвобождению гистамина из кожных тучных клеток [4, 10].

Специфических и патогномоничных особенностей при крапивнице нет, поэтому поиск более конкретных гистологических биомаркеров для разных подтипов крапивницы, а также для дифференциальной диагностики крапивницы и других состояний продолжается.

Высвобождение медиаторов тучных клеток может быть опосредовано иммунными и неиммунными реакциями. Иммунные механизмы при крапивнице включают:

- реакции гиперчувствительности I типа – инициируются антиген-специфическими IgE, которые связывают Fc-рецепторы с поперечными связями на поверхности тучных клеток и базофилов;
- реакции гиперчувствительности II типа – опосредуются антителами, связанными с поверхностью клеток, вызывая опосредованную комплементом или антителозависимую клеточную цитотоксичность;
- реакции гиперчувствительности III типа – являются иммуно-комплексными заболеваниями и связаны с системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями, вызывающими крапивницу [11].

Среди неиммунных механизмов развития крапивницы выделяют опосредованную комплементом крапивницу (при вирусных и бактериальных инфекциях, сывороточной болезни и трансфузионных реакциях). Некоторые лекарственные средства (опиоиды, векуроний, сукцинилхолин, ванкомицин и др.), а также рентгенконтрастные агенты вызывают крапивницу из-за дегрануляции тучных клеток через механизм, не связанный с IgE. Крапивница от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может быть как IgE-опосредованной, так и вследствие прямой дегрануляции тучных клеток, кроме того существует значительная перекрестная реактивность среди

НПВС в отношении индукции крапивницы и анафилаксии [12]. Физическая крапивница также является неиммуно-опосредованной.

В некоторых случаях крапивницы, особенно хронической, никакой причины не удается обнаружить, несмотря на исчерпывающие усилия. Тогда говорят об идиопатической крапивнице [13], хотя, как показывает положительный аутологичный сывороточный кожный тест (ASST), большинство таких случаев – хроническая аутоиммунная крапивница [14].

Этиология

У 50% пациентов с острой крапивницей может быть определена специфическая этиология. Острая крапивница часто ассоциируется с недавней инфекцией.

Возможность пищевой аллергии должна учитываться при острой крапивнице и, особенно, при крапивнице у детей. Следует иметь в виду такие продукты, как орехи, арахис, яйца, моллюски и помидоры (роль пищевых добавок и консервантов является спорной) [15].

Лекарственную аллергию теоретически может вызвать почти любой препарат. Чаще всего реакции возникают на введение антибиотиков [16]. Уртикарные реакции на пенициллин могут возникать и через 14 дней после прекращения курса лечения. В этой ситуации причиной являются отсроченные иммунные реакции (III типа).



Рис. 1. Крапивница
(The Merck Manuals)

Контактную крапивницу вызывают вещества, непосредственно контактирующие с кожей.

При укусах насекомых может появляться папулезная крапивница, при этом элементы могут сохраняться на коже более 24 часов.

Неиммунную дегрануляцию тучных клеток могут вызывать такие препараты, как аспирин, НПВС, опиаты, сукцинилхолин и некоторые антибиотики (например, полимиксин, цiproфлоксацин, рифампицин, ванкомицин, некоторые бета-лактамы).

Некоторые продукты или напитки, такие как испорченная рыба (scombroidosis), старые сыры или красное вино, могут содержать гистидин, который тесно связан с гистамином. Эти продукты часто упоминаются как причины крапивницы в литературе, но экспериментальные данные недостаточны.

Чувствительность к рентгенконтрастным препаратам не связана с аллергией на йод, рыбу или моллюски.

Вирусные инфекции, связанные с острой крапивницей, включают острые вирусные синдромы, гепатит (А, В и С), вирус Эпштейна–Барр и вирус простого герпеса. Сообщается, что стрептококковая инфекция является причиной 17% случаев острой крапивницы у детей [17]. Крапивница также была зарегистрирована при хронических паразитарных инвазиях [18].

Хотя в литературе сообщалось о синуситах, кожных грибковых инфекциях, инфекции *Helicobacter pylori* или других скрытых инфекциях, способных вызвать крапивницу, эти данные не нашли достаточного подтверждения [19–22].

Оральные контрацептивы или изменения менструального цикла рассматриваются как возможная причина крапивницы: пациенты обычно сообщают об обострении крапивницы при менструальном цикле. Это может быть гормонально опосредованным или же связано с циклическим использованием анальгетиков.

Крапивница с зудом может быть симптомом лимфомы, криоглобулинемии (например, связанной с гепатитом С, хроническим лимфоцитарным лейкозом), сывороточной болезни, системной красной волчанки, ювенильного ревматоидного артрита, хронического аутоиммунного тиреоидита [23] и других иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний (редкие причины крапивницы), а также беременности (т. е. зудящие уртикарные папулы и бляшки беременности [PUPPP]).

При ХИК причинами крапивницы являются воздействие холода, давления, вибрации, тепла, солнечного света, физических упражнений или эмоционального стресса, воды, дермографизма.

Клинические проявления

Высыпания при крапивнице обычно зудят и сохраняются на коже от 20 минут до 3 часов, затем исчезают и снова появляются на других участках кожи. Весь эпизод крапивницы чаще всего длится 24–48 часов; каждый отдельный элемент обычно исчезает в течение 24 часов или около того, но новые элементы могут появляться непрерывно. Иногда острая крапивница может длиться 3–6 недель [24]. При отсроченной крапивнице от давления изменения на коже могут сохраняться до 48 часов.

Внешний вид уртикарий может быть полиморфным и варьировать от наличия небольших, не более нескольких миллиметров в диаметре волдырей до крупных, сплошных отечных бляшек с гладкой поверхностью и полициклическими изогнутыми границами. Элементы не имеют чешуек, они характеризуются интенсивной эритемой в начале появления с постепенным последующим ее уменьшением по мере разрешения (рис. 1). Из-за этого «расползающиеся» элементы часто приобретают кольцевидный или мишеневидный характер с интенсивной гиперемией по периферии и просветлением в центре (рис. 2). Периферический т. н. наступающий край обычно четко очерчен, тогда как внутренний, т. н. отступающий край диффузный, размытый. Исчезая, уртикарные элементы не оставляют никаких следов на коже.

Элементы с геморрагическим компонентом, не исчезающие при надавливании и возвышающиеся над поверхностью, характерны для уртикарного васкулита [25]. Они могут сохраняться на коже дольше – несколько дней или более, и оставлять пигментацию при разрешении. Крошечные точечные уртикарии характерны для холинергической крапивницы [26].

АНО проявляется как опухание мягких тканей, с нечеткими границами, часто вокруг век и губ. Отек может также появляться на лице, туловище, гениталиях и конечностях (рис. 3). Лицо, руки и ноги вовлекаются в процесс у 85% пациентов.

При осмотре пациента с крапивницей и/или АНО важно сразу определить, нет ли признаков анафилаксии (артериальная гипотензия, дыхательные нарушения, стрidor, желудочно-кишечные расстройства, проблемы с глотанием, опухание суставов, боль в суставах) или отека верхних дыхательных путей. Таким пациентам должна быть немедленно оказана соответствующая помощь.



Рис. 2. Крапивница (UCSD, Charlie Goldberg, MD)



Рис. 3. Ангионевротический отек (Daniel Stulberg, MD)

Диагностика

Несмотря на характерную клинику, крапивницу можно перепутать с другими кожными заболеваниями, которые могут быть похожими внешне и/или сопровождаются зудом, включая атопический дерматит, макулопапулезную медикаментозную сыпь, контактный дерматит, укусы насекомых, мультиформную эритему, pityriasis rosea и другие. Тем не менее, отличить крапивницу от этих состояний можно по некоторым характерным признакам: отсутствию изменений эпидермиса, наличию интенсивного зуда, «наступающего» и «отступающего» краев, полному исчезновению при надавливании и кратковременности высыпаний [27].

Тщательно собранный анамнез во многом может помочь разграничить возможные аллергические и неаллергические причины крапивницы. Стоит задать следующие вопросы [1]:

1. Время начала заболевания.
2. Форма, размер, частота/продолжительность и распределение уртикарий.
3. Наличие сопутствующего АНО.
4. Сопутствующие симптомы, например, боль в костях/суставах, лихорадка, спазмы в животе.
5. Семейный и индивидуальный анамнез, относительно уртикарий и АНО.
6. Провоцируется ли крапивница физическими факторами или физической нагрузкой?
7. Есть ли связь возникновения уртикарий с временем суток, днями недели (выходные или рабочие), менструальным циклом, праздниками, каникулами, зарубежными поездками?
8. Есть ли связь между появлением крапивницы и употреблением каких-либо пищевых продуктов или лекарств (например, антибиотиков, НПВП, ингибиторов АПФ), в том числе безрецептурных, фитопрепаратов и БАД?

9. Есть ли связь между крапивницей и инфекциями, стрессом?
10. Отмечались ли ранее или в настоящее время какие-либо проявления аллергии, инфекций, внутренних/аутоиммунных заболеваний, желудочно-кишечных проблем или других расстройств?
11. Социальный и профессиональный анамнез, досуг.
12. Связана ли крапивница с укусами насекомых или ужалениями?
13. Проводилось ли ранее какое-либо лечение, включая дозы и продолжительность, его эффективность?
14. Проводились ли ранее какие-то диагностические процедуры, каковы их результаты?

При острой крапивнице обычно не требуется никаких дополнительных диагностических исследований, поскольку она проходит самостоятельно. Единственным исключением является подозрение на пищевую аллергию I типа у сенситизированных пациентов или наличие таких триггерных факторов, как НПВП.

При хронической крапивнице диагностический процесс имеет три основных цели:

1. **Исключить дифференциальные диагнозы.** Если хроническая крапивница у пациента проявляется только уртикариями (без АНО), необходимо исключить уртикарный васкулит и аутовоспалительные заболевания. Если пациент страдает только от повторяющихся эпизодов АНО (без уртикарий), нужно исключить брадикинин-опосредованный АНО, такой как АНО индуцированный ингибиторами АПФ, или другие АНО, не связанные с тучными клетками, т. е. наследственный АНО типа 1-3.
2. **Оценить активность болезни, ее влияние на качество жизни и уровень контроля.** У взрослых для этого используют опросники для оценки активности болезни (UAS, AAS), качества жизни (CU-Q2oL, AE-QoL) и контроля заболевания (UCT). Для детей подобные шкалы отсутствуют.
3. **Выявить триггеры обострений или, если это возможно, любые основные причины.** Объем диагностических исследований при этом должен определяться, исходя из данных анамнеза и результатов осмотра. Интенсивные и дорогостоящие программы скрининга при крапивнице настоятельно не рекомендуются. Расширенная программа (табл. 1), должна использоваться, только если есть соответствующие анамнестические данные.

Табл. 1. Рекомендуемые диагностические тесты при основных подтипах крапивницы [1]

Подтипы	Рутинные диагностические тесты (рекомендуемые)	Расширенная диагностическая программа ¹ (основанная на анамнезе). Для выявления основных причин или триггеров и для исключения возможных дифференциальных диагнозов, если требуется
Спонтанная крапивница		
Острая крапивница	Нет	Нет ²
Хроническая спонтанная крапивница	Общий анализ крови, СОЭ и/или СРБ	Исключение возможных триггеров (например, лекарств); Проведение диагностических тестов на (в след. порядке): (1) инфекционные заболевания (например, <i>Helicobacter pylori</i>); (2) функциональные аутоантитела (например, кожный тест аутологичной сыворотки); (3) заболевания щитовидной железы (гормоны щитовидной железы и аутоантитела); (4) аллергию (кожные тесты и/или тесты на исключение аллергенов, например, гипоаллергенная диета); (5) сопутствующая ХИК, см. ниже [28]; (6) серьезные системные заболевания (например, триптаза); (7) другие (например, биопсия пораженной кожи)
Индукцированная крапивница		
Холодовая крапивница	Холодовой провокационный и пороговый тесты ^{3,4}	Общий анализ крови, СОЭ и/или СРБ, чтобы исключить другие заболевания, особенно инфекции [37]
Отсроченная крапивница от давления	Проба с надавливанием и пороговый тест ^{3,4}	Нет
Тепловая крапивница	Тепловой провокационный и пороговый тесты ^{3,4}	Нет
Солнечная крапивница	Проба с УФ-облучением и видимым светом разных длин волн и пороговый тест ³	Исключить другие фотодерматозы
Симптоматический дермографизм	Проба с дермографизмом и пороговый тест ^{3,4}	Общий анализ крови, СОЭ и/или СРБ
Вибрационный АНО	Тест с вибрацией ⁴	Нет
Аквагенная крапивница	Провокационный тест ⁴	Нет
Уртикарическая крапивница	Провокационный тест ⁴	Нет

В настоящее время единственными общедоступными тестами для скрининга наличия аутоантител против IgE или FcεR1 (рецептор с высоким сродством к IgE) являются аутологичный сывороточный кожный тест (Autologous Serum Skin Test – ASST) и тесты активации базофилов (basophil activation tests – BATs). Известно, что уровни D-димера значительно выше у пациентов с активной ХСК и снижаются в соответствии с клиническим ответом болезни на омализумаб. Актуальность этого вывода еще не ясна, и в настоящее время не рекомендуется измерять уровни D-димера [29, 30].

Лечение крапивницы

Основная цель лечения – полное купирование проявлений. Терапевтический подход при крапивнице может включать:

1. а) выявление и устранение основных причин;
2. b) устранение провоцирующих факторов;
3. с) индукцию толерантности; и/или
4. d) использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиаторов из тучных клеток и/или устранения эффектов медиаторов тучных клеток.

Лечение должно быть минимально необходимым. Учитывая волнообразный характер течения острой крапивницы и вероятность спонтанной ремиссии, решение о продолжении или изменении медикаментозного лечения следует пересматривать каждые 3–6 месяцев.

Основные причины и триггеры крапивницы по возможности должны быть устранены. Это может быть пищевой продукт, лекарство, физический агент или другой фактор, при этом точный диагноз является основным предварительным условием. Однако в большинстве случаев хронической крапивницы выявить этиологический фактор довольно сложно. Так, инфекции могут быть как причиной крапивницы, так и отягчающим фактором, а могут быть вообще не связанными с этим заболеванием. Единственным доказательством причинного характера подозреваемого триггера является ремиссия симптомов после его устранения и возобновление после повторного воздействия в двойном слепом провокационном тесте.

Если подозревается пищевая аллергия, опосредованная IgE (при острой крапивнице), то исключение причинно-значимого пищевого аллергена из питания должно приводить к ремиссии менее чем за 24 часа. У некоторых пациентов с ХСК наблюдаются псевдоаллергические реакции с природными пищевыми ингредиентами и в некоторых случаях с пищевыми добавками [31, 32]. В нескольких исследованиях было показано, что диета с низким содержанием псевдоаллергенов и гистамин-содержащих продуктов может оказывать положительный эффект при ХСК. При этом оценивать эффективность рекомендуют не ранее чем через 2–3 недели. Однако данные пока противоречивы и убедительных доказательств эффективности таких ограничений в питании нет.

Препаратами выбора при лечении острой и хронической крапивницы являются антигистаминные препараты (АГП). Они обладают преимущественным сродством к H₁-рецептору гистамина в его неактивном состоянии. Связываясь с неактивным H₁-

рецептором, АГП стабилизируют его в этой конформации, а это препятствует связыванию рецептора с гистамином.

АГП 1-го поколения в настоящее время настоятельно не рекомендуются для лечения крапивницы у взрослых и, особенно, у детей [1, 33] в связи с их выраженными антихолинергическими эффектами и седативным действием на центральную нервную систему (ЦНС). Применение АГП 1-го поколения может быть оправдано только в случае, когда современные АГП 2-го поколения недоступны.

Среди АГП 2-го поколения для применения у детей разрешены цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, рупатадин и биластин. Эффективность этих препаратов при лечении крапивницы и их безопасность при длительном применении была доказана в многочисленных исследованиях. Тем не менее, исследований по сравнительной эффективности и безопасности этих АГП при крапивнице практически нет.

В случае недостаточной эффективности стандартных доз АГП при хронической крапивнице рекомендуют повысить их дозу до 4-кратной. Эффективность высокодозного режима применения АГП при крапивнице подтверждена для биластина, цетиризина, дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина и рупатадина [1]. Таким образом, современные АГП 2-го поколения в лицензированных дозах – это лечение первой линии при крапивнице, а высокодозная терапия – вторая линия.

При острой крапивнице в случае недостаточной эффективности АГП 2-го поколения рекомендуется короткий (до 5 дней) курс системных глюкокортикоидов.

При хронической крапивнице, рефрактерной к АГП, эффективной может быть терапия омализумабом. Омализумаб (анти-IgE) является эффективным и безопасным при лечении как ХСК, так и ХИК. При ХСК омализумаб предотвращает развитие АНО, заметно улучшает качество жизни, подходит для долгосрочного лечения и эффективно лечит рецидив после отмены. Омализумаб применяют в дозах от 150 до 300 мг в месяц. Дозирование не зависит от уровня общего IgE сыворотки.

Другие терапевтические возможности включают применение циклоспорина А, антагонистов рецепторов лейкотриенов, H₂-гистаминоблокаторов, дапсона, сульфасалазина, метотрексата, интерферона, плазмафереза, фототерапии, внутривенных иммуноглобулинов. Указанные альтернативные методы применяются только специалистами при условии рефрактерности крапивницы к 4-кратной дозе АГП в течение 1–4 недель.

Полный перечень литературы на сайте extempore.info